



GRENZEN IN GRIJS GEBIED

CLEMENS M.F. DIRVEN

GRENZEN IN GRIJS GEBIED

Oplage	1000
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 97-8907790-65-38

© Clemens M.F. Dirven, oratiereeks Erasmus MC
25 april 2008

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

GRENZEN IN GRIJS GEBIED

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid
van het aanvaarden van het ambt
van hoogleraar met als leeropdracht
Neurochirurgie aan het Erasmus MC,
faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam
op 25 april 2008
door

CLEMENS M.F. DIRVEN

*Mijnheer de Rector Magnificus
Leden van het College van Bestuur
Leden van de Raad van Bestuur
Waarde collega's en medewerkers
Beste vrienden en familie*

Inleiding

De muziek die u bij binnenkomst hoorde is geschreven door George Gershwin. Gershwin was niet alleen een briljant pianist maar ook een van de beroemdste componisten van de 20ste eeuw. Dat werd hij door óver de grens te kijken van zijn eigen briljante vakmanschap: opgeleid tot klassiek musicus in het mondaine New York, besloot hij een jaar door te brengen tussen de beoefenaren van de zwarte jazz in het verre zuiden van de VS. Zo verbond hij klassiek met jazz en ontwikkelde hij een geheel nieuw genre, waarmee hij wereldberoemd zou worden.



Figuur 1 George Gershwin, 1935

Gershwin is geboren in 1897, hetzelfde jaar dat deze kerk werd voltooid. De Arminiuskerk vormt een mooi voorbeeld van Jugendstil architectuur; een architectuur die ontstond als reactie op de vormvervaging van het impressionisme. De Jugendstil, ook

wel Art Nouveau genaamd, werd gekenmerkt door een levendig optimisme, ingegeven door de opkomende moderne techniek die zou moeten leiden tot een betere nieuwe wereld, a brave new world!

En dat hadden de aanhangers van deze stroming goed gezien; want het was in deze tijd dat de neurochirurgie ontstond. Pioniers in ons vakgebied zoals Clovis Vincent in Parijs, Victor Horsley in Londen en Harvey Cushing in de Verenigde Staten waren grensverleggende chirurgen die als eersten hersenoperaties op een veilige manier wisten uit te voeren. Met name Cushing, die in het begin van de vorige eeuw meer dan 2000 hersenoperaties heeft verricht geldt als de grondlegger van de moderne neurochirurgie.

Het vak heeft sindsdien een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt in verschillende fasen, nauw gerelateerd aan technische ontwikkelingen.

- Zo waren daar eerst de nieuwe methoden van anesthesie en de toepassing van nieuwe geneesmiddelen, die de levensbedreigende hersenzwelling tegengaan welke ontstaat bij manipulatie van hersenweefsel.
- In de zestiger jaren volgde de introductie van de operatie-microscoop, die niet alleen het beeld vergrootte, maar ook beter belichtte.
- In de zeventiger en tachtiger jaren waren het vooral de nieuwe radiologische beeldvormende technieken, de CT-scan en later de MRI-scan, die afwijkingen in de hersenen voor het eerst echt zichtbaar konden maken zodat de neurochirurg gericht kon opereren.
- In de negentiger jaren ontwikkelde zich de navigatie-geleide chirurgie. Hierbij worden instrumenten van de neurochirurg gedetecteerd in de ruimte, tijdens het opereren. De positie van het instrument wordt geprojecteerd op een MRI afbeelding in of naast het operatieveld, die overeenkomt met de werkelijke positie van de hersenen van de patiënt in de ruimte. Hiermee kan de kortste of veiligste route naar een afwijking in het brein die aan de buitenzijde niet zichtbaar is, eenvoudig worden bepaald.
- De laatste jaren is daar nog de mogelijkheid bijgekomen, om voorafgaand aan de operatie de functies van bepaalde hersengebieden vast te leggen op de beelden van een MRI-scan en deze te projecteren in het operatieveld.

Mét deze ontwikkelingen is het opereren in de hersenen nog geen kinderspel maar wel een zeer veilige bezigheid geworden; patiënten overlijden er niet meer aan, er treedt nog maar zelden ernstige hersenbeschadiging op, en er is éven zelden sprake van andere ernstige complicaties. De gemiddelde duur van ziekenhuis opname na een hersenoperatie is iets meer dan 1 week, vaak gaat de patiënt al na 4 of 5 dagen naar huis.

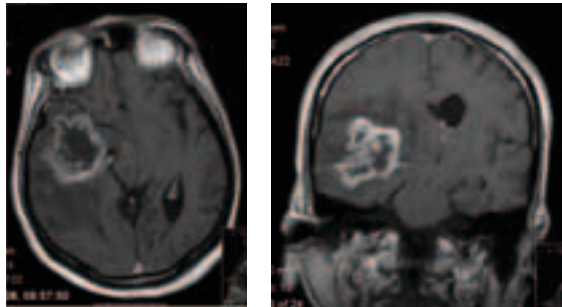
De enorme verbetering is - náást de geschetste ontwikkelingen - mede te danken aan het feit dat neurochirurgen zich inmiddels specialiseren op onderdelen van het vak waarop ervaring en expertise zich laten onderscheiden. Inmiddels kennen we de volgende sub-specialisaties:

- Acute en trauma neurochirurgie: vanwege hersenbloedingen en - kneuzing.
- Oncologische neurochirurgie vanwege tumoren.
- Vasculaire neurochirurgie voor afwijkingen aan bloedvaten.
- Chirurgie aan wervelkolom en zenuwen
- Kinder-neurochirurgie.
- Functionele neurochirurgie vanwege pijn, epilepsie en bewegingstoornissen.

Ook wordt onderscheid gemaakt tussen enerzijds hersenchirurgie en anderzijds chirurgie aan de wervelkolom en zenuwen. Deze tweedeling komt mede voort uit regulering van de hersenchirurgie in Nederland onder artikel 2 van de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen. Om deze verrichtingen uit te mogen voeren, behoeft het ziekenhuis toestemming van het ministerie van Volksgezondheid in de vorm van een vergunning. Dit betekent dat de uitoefening van overheidswege gereguleerd is en het aantal ziekenhuizen waar hersenchirurgie plaats vindt beperkt is tot 18. Hoewel de minister te kennen heeft gegeven deze regulering te willen loslaten - waarschijnlijk om ook binnen ons vak marktwerking te introduceren, heeft de beroepsgroep juist gepleit en inmiddels afspraken gemaakt voor handhaving van de huidige situatie of nog verdere concentratie.

Chirurgie aan de wervelkolom en zenuwen valt niet onder de vergunningsplicht en vindt in vrijwel ieder ziekenhuis plaats, zowel door neurochirurgen als door orthopedisch, plastisch en algemeen chirurgen.

Hoewel het vak zich op een spectaculaire wijze heeft ontwikkeld zijn er nog steeds aandoeningen waar we niet veel vooruitgang geboekt hebben sinds de tijd van onze pioniers. Zo overleed George Gershwijn op de leeftijd van 38 jaar aan een aandoening waar we nog geen goede behandeling voor hebben: hij had een kwaadaardige hersentumor. De hiervoor typische verschijnselen traden ook bij hém op: enkele maanden langzaam verergerende klachten van hoofdpijn, die onterecht werden toegeschreven aan te grote werkdruk en afgedaan als psychogeen. Toen hij slechts 2 weken voor zijn overlijden door een arts werd onderzocht, kon die geen afwijkingen waarnemen. Tot enkele dagen voor zijn dood speelde hij nog piano. Op het laatst verloor hij langzaam het bewustzijn en raakte in een coma. Er volgde een hersenoperatie, waarbij een deel van een grote tumor (Zie figuur 2) werd verwijderd. Uit de beschrijvingen moet die er volgens bijgaande MRI opname zó hebben uitgezien.



Figuur 2

Pathologisch onderzoek van het verwijderde tumorweefsel toonde aan dat het een glioom betrof van het kwaadaardige type, ook wel glioblastoma multiforme genaamd. Gershwin is na de hersenoperatie nooit meer wakker geworden, niet vanwege de uitgevoerde operatie, maar vanwege de tumor, die zijn brein inmiddels zodanig had verwoest dat er geen redden meer aan was.

Grenzen in de hersenen

Om hersenoperaties veilig uit te voeren is niet alleen kennis van de anatomie vereist, de chirurg dient ook geoefend te zijn in microchirurgische technieken welke op diermodellen of kadavers aangeleerd moeten worden. Daarnaast moet de handvaardigheid onderhouden worden door met regelmaat te opereren. Onze afdeling in Erasmus MC beschikt over uitstekende neurochirurgen die gezamenlijk alle benodigde technieken in ruime mate beheersen. Mijn voorganger professor Avezaat heeft bij de totstandkoming hiervan een grote rol gespeeld en de afdeling is hem daarvoor gepaste dank verschuldigd.

Hersenoperaties hebben tot doel afwijkingen te verwijderen zonder de hersenen te beschadigen. Bij veel afwijkingen aan de buitenzijde van de hersenen lukt dit, omdat we die kunnen bereiken door gebruik te maken van de ruimte tussen de hersenvliezen, tussen de hersenwindingen of langs bloedvaten. Ook kan vaak een toegang gecreëerd worden onder de hersenen dóór, over de basis van de schedel. Het hersenweefsel moet dan vaak opzij gehouden worden, maar het blijft in principe intact. De hiervoor benodigde anatomische kennis kan het best opgedaan worden door te oefenen op hoofden van overledenen die hier hun toestemming voor hebben gegeven. Dit is minder eenvoudig dan het lijkt omdat hiervoor zowel de anatomische specimen (de hoofden) als speciale instrumenten voorhanden moeten zijn. Ook de vaardigheden, tijd en interesse van de medewerkers van de afdeling anatomie zijn onmisbaar. Weliswaar bestaan er cursussen om deze vaardigheden te trainen, maar die worden op slechts enkele plaatsen in de wereld georganiseerd, veelal in de Verenigde Staten. Gelukkig beschikt het Erasmus MC over een zeer enthousiaste en stimulerende afdeling neuro-anatomie met daarbij een uitstekend “skills-lab”, waar wij dankbaar gebruik van kunnen maken. Hier wordt al vele jaren de landelijke cursus microchirurgie georganiseerd, een verplicht opleidings-onderdeel voor alle chirurgen die met microchirurgische technieken moeten werken. Dankzij de inzet van neurochirurg Ernst Delwel zal binnenkort een cursus voor schedelbasis neurochirurgie toegevoegd worden. Het is de bedoeling deze meerdaagse cursus jaarlijks te laten plaatsvinden, niet alleen voor Nederlandse neurochirurgen maar ook voor collega's uit het buitenland. We streven ernaar in Nederland en Europa een expertise centrum voor uitoefening en scholing van schedelbasis-chirurgie te worden.

Wanneer een afwijking diep in de hersenen is gelegen, is het noodzakelijk de integriteit van het hersenweefsel te verstoren, bijvoorbeeld om een toegang te creëren of om een tumor te verwijderen die de hersenen infiltreert, zoals het glioom. Men is vaak geneigd te denken dat niets van ons hersenweefsel mag beschadigen of verloren mag gaan. Dat is een misvatting: de niet-dominante voorste hersenkwab en slaapkwab kunnen verbazingwekkend veel missen, zónder dat de patiënt daar last van heeft. Maar bij dit type neurochirurgie komt het er wel op aan de functies van de verschillende hersengebieden nauwkeurig te kennen, want er zijn ook gebieden waar enkele millimeters weefselbeschadiging kan leiden tot ernstige uitval.

Sedert de dertiende eeuw weet men dat de hersenen de zetel vormen van allerlei functies, tevens dat deze functionele gebieden met elkaar verbonden zijn. Bijgaande afbeelding uit die tijd toont beiden: functies en verbindingen, misschien is dit wel de eerste afbeelding van een “netwerk”, want dat is wat de hersenen vooral zijn.



Figuur 3

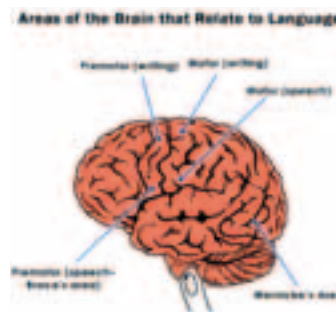
De kennis over aard en plaats van hersenfuncties is pas echt ontstaan dankzij inmiddels klassieke studies van neuro-anatomen, fysiologen en neurochirurgen die halverwege de vorige eeuw zijn uitgevoerd. Deze informatie werd verkregen door bij dieren en bij mensen bepaalde hersengebieden te beschadigen of elektrisch te stimuleren en de uitwerking daarvan op het lichaam nauwkeurig vast te leggen. Zo is bij alle medici de “homunculus” van Penfield nog wel bekend.



Figuur 4 Penfield's homunculus

Het probleem voor de neurochirurg is dat de grenzen van hersenfuncties onzichtbaar zijn in de grijswitte massa die het brein vormt, dat ze onderhevig zijn aan individuele anatomische variabiliteit en dat ze in geval van tumorgroei of na een bloeding verschoven of verplaatst kunnen zijn.

Dit vormt de reden dat we nog niet goed in staat zijn afwijkingen te opereren in belangrijke gebieden van de hersenen, zoals bijvoorbeeld in het taalcentrum. Het gebied waar de hersenen taal interpreteren en produceren kunnen we redelijk goed aanwijzen in de dominante hersenhelft.



Figuur 5

Het is een groot gebied dat bestaat uit subgebieden met verschillende functies die allemaal met taal te maken hebben, zoals het vermogen te begrijpen, te spreken, te lezen en te schrijven. Die subgebieden hebben dieper liggende verbindingen met elkaar, maar ook met hersengebieden voor het zien teneinde te kunnen lezen, en met gebieden die de bewegingen van de mond en keel sturen, om te kunnen spreken.

Een afwijking in het taalgebied durven we niet goed chirurgisch te benaderen omdat we de exacte gebiedsgrenzen niet kennen. Hiermee is het risico groot, dat we een taalstoornis, ofwel een afasie veroorzaken, een van de meest ernstige vormen van neurologische uitval.

Nieuwe ontwikkelingen lijken hier hulp bij te kunnen bieden. Zo staat ons sinds kort de functionele MRI (fMRI) scan ten dienste, die bepaalde hersenfuncties kan afbeelden. Hierbij wordt aan de patiënt, terwijl die in de scanner ligt en de MRI gemaakt wordt, gevraagd een bepaalde opdracht uit te voeren, bijvoorbeeld het bewegen van duim en wijsvinger. Het actieve hersengebied dat deze beweging aanstuurt, zal hiervoor extra zuurstof onttrekken uit het bloed ter plaatse. Het is dit veranderde zuurstof gehalte in het bloed dat door de MRI scanner gemeten en weergegeven wordt in een afbeelding van de hersenen. Vervolgens kunnen we deze afbeelding in de operatiekamer met behulp van neuro-navigatie apparatuur als het ware projecteren op de werkelijke hersenen van de patiënt en daarmee kunnen we dan deze functie tijdens het opereren lokaliseren. De functies die we op deze manier kunnen afbeelden zijn tast en gevoel, motoriek van ledematen, en delen van het taalcentrum, het gehoor en het zien. Hoewel dit een grote stap voorwaarts is, bestaat er bij deze techniek nog een forse onnauwkeurigheid. Het apparaat meet immers een indirect signaal, namelijk dat van zuurstofgehalte in bloed, en dus niet de activiteit van hersenweefsel zelf.

Hoewel ook andere methoden in ontwikkeling zijn, zoals het elektro-encefalogram (EEG), meting van evoked potentials en magneto-encefalografie (MEG), is het nog niet mogelijk om tijdens een operatie snel en betrouwbaar complexe functies en verbindende baansystemen te herkennen.

Een oplossing voor deze problemen is gelegen in het opereren van de patiënt terwijl die wakker is. De patiënt kan dan tijdens de operatie opdrachten uitvoeren, waarbij de hersenfuncties getest worden. Voor deze techniek, die Penfield 50 jaar geleden ook gebruikte om zijn “homunculus” te produceren, is de laatste jaren een hernieuwde interesse ontstaan. Met moderne kortwerkende narcose middelen en een goede plaatselijke verdoving onder leiding van een gespecialiseerde anesthesist is het goed mogelijk om op deze wijze een hersenoperatie uit te voeren: Bij openen en sluiten van het hoofd is de patiënt in slaap en ervaart geen pijn, bij het gedeelte van de operatie dat zich afspeelt in de hersenen zelf is de patiënt volledig wakker en bij bewustzijn. Omdat hersenweefsel zelf geen gevoel- of pijnzint heeft, kunnen tijdens het opereren de hersenfuncties bewaakt worden. Twijfelt de neurochirurg over het aanwezig zijn van een belangrijke functie aan de rand van de tumor die verwijderd wordt, dan kan door

middel van elektrische stimulatie beoordeeld worden of de functie wel of niet op die plaats aanwezig is. Deze operatie techniek is in Erasmus MC door neurochirurg Arnaud Vincent en anesthesioloog Marcus Klimek geïntroduceerd en wordt nu routinematig bijna wekelijks uitgevoerd bij patiënten met tumoren in belangrijke hersengebieden.

Een van de onderzoekslijnen die we samen met de afdeling neurowetenschappen en intensive care hebben opgezet is het onderzoek naar nieuwe meet-methoden voor localisatie en afbeelding van hersenfuncties. De operatieprocedure met wakkere patiënten vormt hierbij een unieke mogelijkheid om de geschiktheid van nieuwe meetmethoden te toetsen. Momenteel testen we verschillende optische en op fluorescentie gebaseerde beeldvormende technieken om hersenactiviteit en functie te bepalen. Eén daarvan, welke gebruik maakt van laserlicht om de hersendoorbloeding te meten, lijkt met name veelbelovend. Op de getoonde dia ziet u de kleurverandering van een deel van de hersenen tijdens een wakkere operatie waarbij de patiënt gevraagd wordt de hand te bewegen.

Links ziet u een opname van de patiënt op de operatietafel, en rechts gelijktijdig de laser opnamen van zijn brein, waarbij U aan de onderzijde een gebied rood ziet oplichten, wanneer de patiënt gevraagd wordt de hand te bewegen. Achteraf bleek bij elektrische stimulatie dat het oplichtende gebied inderdaad de motorfunctie van de hand betrof.

Deze techniek zal ook een grote toepassing kunnen hebben bij operaties vanwege vaat afwijkingen, zoals een aneurysma of arterio-veneuze malformatie (AVM), welke door neurochirurg Henk Bijvoet op zo uitstekende wijze worden uitgevoerd. Bij dit soort ingrepen moet soms de bloedtoevoer aan een hersengedeelte tijdelijk afgesloten worden. We denken dat deze techniek goed geschikt is om tijdens de operatie de weefsel-doorstroming te controleren en te bewaken.

Grenzen van gliomen.

Niet alleen de grenzen van functionele hersengebieden zijn onduidelijk, maar ook de grenzen van bepaalde typen hersentumoren.

In Nederland krijgen naar schatting 2500 mensen per jaar een primaire hersentumor. Door vergrijzing stijgt dit aantal. Gelukkig is méér dan de helft van deze tumoren goedaardig. Het kenmerk van goedaardigheid bij hersentumoren is naast langzame groei vooral gelegen in het feit dat ze goed begrensd zijn en de hersenen als het ware wegduwen zonder deze direct te beschadigen. De meeste van deze tumoren kunnen we goed en veilig verwijderen, wat de operatie van de neurochirurg tot een ingrijpende maar ook een zeer dankbare behandeling maakt. Zowel voor patiënt als voor de chirurg.

Bij deze tumoren speelt ook bestralingsbehandeling een zeer belangrijke rol; de technische verbeteringen en de nauwkeurige toepassing ervan hebben ervoor gezorgd, dat bij kleine goedaardige tumoren - zoals meningeomen en schwannomen - opereren niet meer nodig is en bestraling de eerste keuze van behandeling is geworden. Wij hebben in de persoon van John Wolbers een nauwe samenwerking met de afdeling radiotherapie, die over langdurige expertise, toegewijde collega's en moderne apparatuur beschikt voor de behandeling van hersentumoren.

Het is echter heel anders gesteld bij behandeling van patiënten met een kwaadaardige hersentumor zoals het maligne glioom, een tumor die uitgaat van "glia", steunweefsel in de hersenen. Gershwijn had een dergelijke tumor en eigenlijk is sinds zijn tijd de behandeling maar weinig verbeterd. De huidige standaard behandeling bestaat uit operatie, gevolgd door bestraling en chemotherapie. Desondanks is de helft van de patiënten na iets meer dan een jaar overleden en na 2 jaar leeft nog slechts een kwart. Het hooggradige glioom is dan ook een van de meest kwaadaardige vormen van kanker die in het menselijke lichaam kan voorkomen.

Het probleem bij gliomen is dat de tumorcellen een sterke neiging hebben zich te verplaatsen door het brein. Dit gebeurt via de witte-stof banen, dat zijn de verbindingen tussen de verschillende hersengebieden. De tumor kan zich zo naar verschillende hersenkwabben en zelfs naar de andere hersenhelft verplaatsen.

Een glioom bestaat eigenlijk uit 2 verschillende componenten:

- een solide deel in de kern, dat we kunnen zien op een scan en bij operatie en
- een diffuus deel daaromheen dat onzichtbaar het brein infiltreert.

De grens tussen deze 2 componenten is onscherp en dat vormt een groot probleem bij de operatie.

De animatie toont de verspreiding van de tumorcellen door het brein gemeten in de tijd. Tumorcellen bewegen met een snelheid van ongeveer 1 mm per dag, links ziet u wat er werkelijk in de hersenen gebeurt en rechts wat wij op hetzelfde tijdstip waar kunnen nemen op een scan van de hersenen.

Ondanks de mogelijkheid om in sommige “stille” hersengebieden de tumor met een ruime marge te verwijderen, zullen dus altijd tumorcellen achterblijven. Het nut van een uitgebreide en risicovolle operatie wordt door veel neurologen en neurochirurgen dan ook betwijfeld en vaak achterwege gelaten. Recent is echter aan het licht gekomen dat verwijdering van zoveel mogelijk solide component van de tumor - dus van het zichtbare deel in de kern - een langer leven voor de glioom-patiënt betekent. Dit geldt voor zowel de hooggradige als voor de laaggradige gliomen. Dat komt waarschijnlijk omdat de tumorcellen in de kern een agressiever gedrag vertonen dan die in de rand.

De minder agressieve tumor cellen in de rand zullen echter op den duur wel weer uit groeien en daarom is een aanvullende behandeling noodzakelijk.

Helaas zijn deze achterblijvende tumorcellen in het randgebied niet echt gevoelig voor de bestraling die daarna gegeven wordt en zijn zij slecht bereikbaar voor de celdodende werking van chemotherapie. Dat komt omdat de hersenen een natuurlijke bescherming bezitten tegen het binnendringen van schadelijke stoffen, de zogenaamde bloed-hersen barrière.

Dit betekent dat een werkzaam geneesmiddel ten eerste goed de bloed hersen barrière moet kunnen passeren om de achtergebleven cellen te kunnen bereiken, daarnaast onschadelijk moet zijn voor de normale hersencellen, het moet dus een middel zijn dat tumorselectief is.

De geweldige verbeteringen die zijn geboekt bij de behandeling van borstkanker en leukemie berusten op toepassing van dergelijke selectieve anti-tumor middelen, zoals antilichamen en kinase-remmers.

De farmaceutische industrieën hebben een groot aantal van dergelijke middelen ontwikkeld en geproduceerd op basis van onderzoek naar veel voorkomende kankervormen, zoals borst-, long-, prostaat- en darmkanker. De relatieve zeldzaamheid van gliomen vormt waarschijnlijk de oorzaak van de geringe belangstelling vanuit de industrie om selectieve anti-glioom geneesmiddelen te ontwikkelen. Omdat de afwijkingen in tumorcellen bij verschillende vormen van kanker sterke overeenkomsten vertonen, is het zeer de moeite waard om middelen die voor andere tumor-typen ontwikkeld zijn bij glioompatiënten uit te proberen. Hiertoe zijn de afgelopen jaren op wereldwijde schaal veel van dergelijke geneesmiddelen in studie-verband getest, maar de resultaten waren teleurstellend. Er is slechts één middel ontdekt dat bij de helft van de glioompatiënten een positieve werking liet zien. Dit middel - temozolomide genaamd - geeft een verlenging van de gemiddelde overlevingsduur van een aantal maanden, en het wordt nu dan ook aan alle patiënten gegeven.

Maar er is sterke behoefte aan betere middelen.

Omdat klinische studies naar de werking van nieuwe geneesmiddelen, de zogenaamde fase 1,2 en 3 trials, zeer kostbaar en tijdrovend zijn en het aantal middelen

dat op de markt komt explosief stijgt, is het van groot belang om vooraf de meest kansrijke middelen te selecteren.

Deze selectie moet plaatsvinden in een testopstelling waarin vele tumormonsters, afkomstig van geopereerde patiënten, blootgesteld worden aan het te testen nieuwe anti-tumor middel.

Hiervoor is een laboratorium nodig dat beschikt

- over een doorlópende aanvoer van tumor materiaal, verkregen bij operaties,
- over celkweek faciliteiten
- over de mogelijkheden van genetische analyse van het tumormateriaal,
- over een tumor-data bank die gekoppeld is aan klinische data van de patiënt,
- en over proefdier modellen, die de situatie van een menselijke hersentumor kunnen nabootsen.

Ondanks de kleine behuizing, heeft het huidige laboratorium neuro-oncologie in het Josephine Nefkens Instituut, onder leiding van professor Peter Sillevius Smitt en Theo Luijder, ons een groot deel van deze faciliteiten ter beschikking gesteld. Ik wil hen en de overige medewerkers danken voor de geboden ruimte, de open houding en de goede samenwerking.

Met de komst van neurochirurg Sieger Leenstra, die op dit terrein van onderzoek veel ervaring heeft opgedaan, is deze zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen recent opgestart. Door zijn parttime aanstelling in zowel Erasmus MC als in het Elisabeth ziekenhuis te Tilburg hoop ik dat tussen deze beide grote neurochirurgische centra een vruchtbare samenwerking zal ontstaan, zowel op het gebied van hersentumor onderzoek als ook op andere terreinen in de toekomst.

Zodra het laboratorium onderzoek een potentieel geschikt nieuw geneesmiddel heeft opgeleverd, zal dit alsnog bij patiënten onderzocht moeten worden op veiligheid en werkzaamheid. De speciale expertise benodigd voor het uitvoeren van dergelijk klinisch onderzoek is in ruime mate aanwezig binnen de afdeling neuro-oncologie van professor Martin van den Bent, Jacoline Bromberg en Walter Taal. Ik hoop dat we op deze wijze gezamenlijk snel in staat zullen zijn om voor de glijompatiënten een nieuwe geneesmiddel te vinden.

Een andere onderzoekslijn die we in het neuro-oncologisch laboratorium uit willen bouwen begeeft zich over de grens van klassieke kankerbehandelingen en behelst gen- en immunotherapie.

Vanuit haar vorige werkkring, de gentherapie divisie in VU medisch centrum te Amsterdam, heeft Martine Lamfers op dit terrein grote ervaring opgedaan. In samenwerking met buitenlandse laboratoria heeft zij de werkzaamheid van een

genetisch gemodificeerd verkoudheidsvirus, dat zeer goed en selectief in staat is glioombellen te doden, uitvoerig getest in celkweek en proefdier modellen. De resultaten zijn veelbelovend en het betreffende virus ligt inmiddels klaar om bij patiënten getest te worden. De eisen voor indiening en toetsing door commissies voor veiligheid en medische ethiek zijn inmiddels op Europees niveau vastgesteld en in geval van biologische middelen enorm verzwakt.

De goede infrastructuur binnen Erasmus MC en de hulp van de apotheek en de afdeling urologie hebben ertoe geleid dat we nu, na 5 jaar van dossiervorming de plannen voor de klinische studie daadwerkelijk ter goedkeuring kunnen voorleggen. We hopen de studie eind van dit jaar te kunnen starten. Dan zullen 30 uitbehandelde glioompatënten in Amsterdam en Rotterdam als eersten in Europa dit virus in en rond de hersentumor toegediend krijgen. Tezamen met de recente toekenning van ZON-MW subsidies aan twee andere klinische gentherapie projecten binnen Erasmus MC zal het gentherapie onderzoek hier een krachtige stimulans krijgen.

De aanwezigheid van sprekers uit toonaangevende internationale centra op het symposium dat eerder deze dag heeft plaatsgevonden, vormt het bewijs dat dit onderzoeksveld springlevend is. Vanuit de reeds lange samenwerking die we met deze onderzoekers hebben zullen we ook werken aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën gebaseerd op een combinatie van gen- en immunotherapie.

Het onderzoek naar een betere behandeling voor gliomen zal zich ook richten op hersentumoren die bij kinderen voorkomen. De kinderneurochirurgie in Rotterdam staat, dankzij de fantastische inzet van de twee kinderneurochirurgen Marie-Lise van Veelen en Rob de Jong, op een zeer hoog niveau. Dit onderdeel van ons vakgebied is ingebed in het Sophia Kinderziekenhuis, waar de behandeling van deze patiëntjes binnen de kinder-neuro-oncologische groep multidisciplinair plaatsvindt. Onlangs hebben we een project gestart dat patronen in en voorspelbaarheid van het groeiedrag van laag-gradige gliomen onderzoekt.

Ook wil ik in het kader van behandeling van hersentumoren nog 2 onderdelen binnen ons vakgebied noemen waar de afdeling een grote expertise mee heeft opgebouwd, de hypofyse en brughoek chirurgie, die door de neurochirurgen Herbert van den Berge en Alof Dallenga op deskundige wijze en grootschalig worden uitgeoefend. Beide groepen patiënten worden behandeld in zorgtrajecten en gezien op gecombineerde spreekuren met respectievelijk de afdeling endocrinologie, de afdeling keel-, neus- en oorheelkunde en radiotherapie. Ik zie ook hier mogelijkheden voor uitbouw en gezamenlijk onderzoek.

Niet alleen bij de klinische behandeling van patiënten met een hersentumor, maar ook bij het laboratorium onderzoek hiernaar is de inbreng van de afdeling neuro-

pathologie onontbeerlijk. Met de toename van deze zorg en dit onderzoek zal een nog groter beroep op de expertise van professor Max Kros gedaan moeten worden. Zijn positie als enige neuro-patholoog in Erasmus MC, verdient daarom ondersteuning.

Hetzelfde geldt voor de afdeling neuro-radiologie: zonder een afbeelding van de hersenafwijking begeven wij ons werkelijk in grijs gebied. De samenwerking en ondersteuning gebeuren op formidabele wijze, waarbij ik hoop dat deze zal groeien met al het eerder genoemde onderzoek.

Ik hoop U met het voorgaande duidelijk gemaakt te hebben dat de in het Erasmus MC aanwezige expertise vanuit alle medische disciplines die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met een hersentumor, uniek is voor Nederland en zeldzaam daar buiten. Dit vraagt om oprichting van een afdelings-overstijgend expertise centrum, dat de potentie heeft om op internationaal niveau werkelijk bij te dragen aan de ontwikkeling van betere vooruitzichten voor deze patiënten. Ik zie het als een belangrijke taak het Erasmus Hersentumorcentrum verder gestalte te geven en de afdeling neurochirurgie daarin voor een belangrijk deel te laten participeren.

Neurochirurgie en onderzoek: over grenzen kijken

Wellicht vragen collega's onder u zich af waarom neurochirurgen zoveel onderzoek moeten doen. Kunnen zij zich niet beter beperken tot het aanleren van operatieve vaardigheden en het onderzoek overlaten aan mensen die daar echt verstand van hebben?

Degenen die deze mening zijn toegedaan zijn waarschijnlijk dezelfde die vrezen dat ons vak zal afkalven omdat veel operaties vervangen zijn door andere technieken of zelfs overbodig zijn geworden.

Het is inderdaad wáár, dat het aantal operaties voor bijvoorbeeld vasculaire afwijkingen in de hersenen - zoals een aneurysma - sterk is afgenomen: meer dan de helft van de gevallen wordt inmiddels op endo-vasculaire wijze behandeld met behulp van katheters. Ook neemt het aantal operaties voor kleine goedaardige tumoren af, omdat die tegenwoordig met behulp van nauwkeurige en even effectieve technieken door de radiotherapeut bestraald worden.

Dit betekent dat de conventionele neurochirurgie teruggedrongen wordt. Dat is onvermijdelijk, maar geenszins bezwaarlijk. Het vergt wél een nieuwe kijk op en invulling van ons vak, die alleen kan komen vanuit de neurochirurgen zélf.

De sterk verbeterde technische mogelijkheden in ons vak, zoals ik die hiervoor heb geschetst hebben er toe geleid dat, anders dan in vroegere tijden, de huidige jonge neurochirurg niet meer zijn gehele werkzame leven hoeft te spenderen louter aan het verbeteren van zijn operatietechniek. De neurochirurgische operaties zijn minder langdurig geworden. Het zijn deze veranderingen die ruimte geven om te onderzoeken, tot inzichten te komen, en te speuren óver de grenzen die de afgelopen decennia zijn ontstaan.

We zijn nog teveel geneigd de neurochirurgie louter te beschouwen als een moeilijke handvaardigheid, een ambacht dat tot in perfectie ontwikkeld moet worden. Het staat buiten kijf dat een neurochirurg vóór alles een uitstekend operateur moet zijn, maar het vak omvat meer dan dat alléén! Naast ambachtsman moeten we ook de nieuwsgierige arts blijven die op zoek is naar een goede behandeling voor zijn patiënt. In het geval van kwaadaardige hersentumoren kunnen we die behandeling nog niet leveren; dus is het nodig dat we om ons heen kijken en zoeken naar hulp. Die hulp komt, zoals de historie van ons vak leert, door nieuwe technische vindingen van buitenaf. Wat ons te doen staat is datgene wat onze voorgangers ook hebben gedaan: het combineren van deze nieuwe technische vindingen met onze eigen unieke vaardigheden en expertise.

Om een parallel te trekken naar de wereld van Gershwin, een vernieuwend neurochirurg moet niet alleen een briljant pianist maar ook een componist zijn.

Toen Gershwin in 1937 met spoed geopereerd moest worden, diende hiervoor een neurochirurg gezocht te worden. De in die tijd vermaarde Walter Dandy, bleek op zijn zeiljacht op zee vakantie te vieren. Maar de bekendheid van Gershwin en de invloed van zijn vrienden maakten dat via het Witte Huis opdracht werd gegeven om Dandy

op te sporen. Met een marinekruiser werd hij van zee gehaald, naar de wal gebracht en met spoed ingevlogen. Hoewel een dergelijke eervolle bejegening best eens aardig kan zijn om mee te maken, ben ik, en is vooral ook mijn familie blij, dat er nu méér neurochirurgen zijn waar een beroep op kan worden gedaan.

Toch: in Nederland is de neurochirurgie nog steeds een klein vakgebied dat uitgeoefend wordt door iets meer dan 100 specialisten. Bijgaande kaart van Nederland laat overigens zien, dat de spreiding van deze zorg binnen ons land wat betreft geografie en bevolkingsdichtheid redelijk evenwichtig is.



Figuur 6

Maar als we het aantal neurochirurgen in ons land, gerelateerd aan het aantal inwoners, vergelijken met het gemiddelde in Europa, dan blijkt dat wij met weinig zijn.

Dat komt omdat het aantal artsen dat toegelaten wordt tot de opleiding voor neurochirurg beperkt wordt op grond van afspraken tussen de opleiders in alle academische ziekenhuizen van ons land. Dit aantal is door de jaren heen altijd een onderwerp van zeer levendige discussie binnen neurochirurgisch Nederland en ook nu weer actueel.

De opgelegde beperkingen, of beter gezegd de grenzen die gesteld zijn, zowel aan het aantal ziekenhuizen dat hersenoperaties mag uitvoeren, als aan het aantal neurochirurgen dat in Nederland opgeleid wordt, hebben voorkomen dat wildgroei

en verdunning is opgetreden. Aldus wordt het vak in Nederland op zeer hoog niveau uitgeoefend.

De vraag is echter hoe ons vakgebied de zorg voor de patiënten verder zal kunnen verbeteren, en de grens weet te verschuiven zodat we in staat zullen zijn om bijvoorbeeld ook een patiënt met een glioom in een belangrijk functioneel hersengebied beter te opereren en te behandelen.

De ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming, moleculaire biologie, neurofysiologie en nanotechnologie, hangen allen samen met de exponentieel toenemende mogelijkheden van computer-technologie. Deze gaan zó snel en zijn zó talrijk dat het bijna onmogelijk is deze bij te houden en te leren kennen. Het is daarom een illusie te veronderstellen, dat de kleine groep van ongeveer 100 neurochirurgen in Nederland in staat zal zijn deze te incorporeren in ons vak. Toch zal dat moeten gebeuren.

Het is daarom van het grootste belang dat jonge en aankomende vakgenoten gestimuleerd worden om in laboratoria nieuwe kennis op te doen. Eveneens is het van groot belang om rekening te houden met de behoefte aan ontwikkeling en verbetering bij het bepalen van het aantal benodigde neurochirurgen in de toekomst: dat zullen er méér moeten zijn dan de 100 van vandaag. Het onlangs afgesproken aantal van 4 opleidings-assistenten per centrum is een kleine stap in de goede richting, maar toch eerder krap dan ruim bemeten.

Grenzen van het vakgebied

De historie van neurochirurgie in Rotterdam gaat verder terug dan velen denken. Met de komst van de Lange in 1953 en zijn benoeming tot eerste Rotterdamse hoogleraar in dit vakgebied in 1968, maakte het vak een soortgelijke ontwikkeling door als elders in ons land.

Wat velen niet weten, is dat de éérste chirurg die in Nederland regelmatig hersenoperaties uitvoerde, in het Coolsingelziekenhuis in Rotterdam praktiseerde. Het betreft hier een chirurg met de toepasselijke naam Dr. Jan Guldenarm, die in Utrecht zijn opleiding had genoten. Hij zou in 1889 samen met Cornelis Winkler in het diaconessen ziekenhuis te Utrecht de eerste hersentumor operatie in Nederland verricht hebben. In 1890 en 1891 publiceerden zij samen de eerste Nederlandse artikelen over operaties van hersenabcessen en hersentumoren in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

In 1896 vertrok Guldenarm uit Utrecht om zich - zoals gezegd - te vestigen in het Coolsingelziekenhuis in Rotterdam waar hij gedurende de twee volgende jaren 18 hersenoperaties uitvoerde. Zijn Rotterdamse carrière werd echter vroegtijdig beëindigd; na een ruzie met de directeur van het ziekenhuis werd hij ontslagen. De ruzie hield verband met “zaken van organisatorischen aard”. Vertaald naar de huidige tijd betrof het waarschijnlijk een verschil van inzicht tussen medicus en management over de verdeling van beschikbare middelen. Tot mijn spijt heeft de inhoud van dat geschil niet veel aan actualiteit verloren. Maar de wijze waarop ik hierover met de Raad van Bestuur kan overleggen, doet niet vermoeden dat ik binnenkort werkeloos zal zijn.

Sterker nog als het gaat om de inzet van de beperkt aanwezige beschikbare middelen in de gezondheidszorg constateer ik betrokkenheid van de raad van bestuur en van het management, waarbij in gezamenlijk gevoerd beleid creatieve oplossingen gezocht worden. Deze aanpak is onlangs als onderdeel van een nota getiteld “Koers 013”, vastgelegd en goedgekeurd. Een open, betrokken en kwetsbare houding van de deelnemende partijen vormt de basis voor een beleid dat gericht is op samenwerken en verbinden. Hiermee wordt Erasmus MC een internationaal centrum voor excellente - met toewijding geleverde - patiëntenzorg, gewaardeerde kennisoverdracht en hoogwaardige kennisontwikkeling.

Interessant is dat in de nota Koers 013 ook iets staat over ‘grenzen’. Sterker nog: zij spelen hierin een cruciale rol. Een van de uitgangspunten in de nota is, dat alle Erasmus medewerkers worden opgeroepen tot “grensverleggend werken”. Ik meen te mogen constateren, dat de artsen, verpleegkundigen en medewerkers van de afdeling neurochirurgie dat dag in dag uit reeds in praktijk brengen. Toegewijd en kwaliteitsbewust. Maar deels ook noodgedwongen! De begrenzing van de aanwezige middelen wordt binnen de afdeling dagelijks ondervonden. De vraag naar zorg in ons vakgebied is groter dan wij kunnen bieden. “Te weinig operatietijd, te weinig

intensive care bedden en te weinig MRI-capaciteit” zijn verworpen tot de riedel van een mantra-zanger: een klaagzang waar niemand de tekst nog van hoort. Dit ondermijnt zorgverlening en zorgverleners! Hier en daar bespeur ik zelfs het virus van frustratie en erger nog, van cynisme over de kwaliteit van geleverde zorg in eigen ziekenhuis. Een met dit virus besmette organisatie dreigt ziek te worden, met alle gevolgen van dien. Ik zie het als een van mijn belangrijkste en wellicht ook moeilijkste taken om het evenwicht tussen vraag en aanbod van neurochirurgische zorg in deze regio te herstellen.

De strategie hierbij heeft de volgende uitgangspunten: verdere concentratie van hersenchirurgie binnen Erasmus MC en uitbreiding van de samenwerking met ziekenhuizen in de regio voor de overige neurochirurgische zorg.

Binnen dit kader zou dat leiden tot de volgende taakstelling voor de neurochirurgie in Rotterdam en omgeving:

- Als enige aanbieder in een grote regio zal de acute hersenchirurgie vanwege trauma of bloeding altijd noodzakelijk blijven binnen Erasmus MC, dat geldt tevens voor de neuro-vasculaire aandoeningen en voor patiënten in ernstig zieke toestand. Transport van deze patiënten naar een ander neurochirurgisch centrum is immers risicovol.
- Laag en middel- complexe wervelkolom chirurgie kan en moet in de omliggende ziekenhuizen plaats vinden. Zeer complexe wervelkolom chirurgie is een probleem voor wat betreft beschikbare capaciteit in Erasmus MC, we zullen hier in samenspraak met de afdeling orthopedie, een oplossing moeten zoeken.
- Hoewel functionele neurochirurgie een grote toekomst tegemoet gaat, is capaciteitsgebrek de reden om dit onderdeel van het vak voorlopig niet op te bouwen binnen Erasmus MC.

Gezien de zeer uitgebreid aanwezige expertise op het gebied van hersentumor behandeling en onderzoek bij zowel volwassenen als kinderen binnen Erasmus MC is de keuze voor het zwaartepunt bij oncologische neurochirurgie logisch en voor de hand liggend.

In deze strategie moet de Rotterdamse neurochirurgie zich enigszins beperken in de breedte van het aanbod, maar kan zij voor het overige verder groeien tot een excellent neurochirurgisch centrum, met een zwaartepunt voor behandeling van en onderzoek naar hersentumoren bij volwassenen en kinderen.

Mede omdat ik opgegroeid ben in een vlak polderlandschap heb ik niet geleerd ergens tegen op te zien. Ik kijk graag in de verte en zie dan ook een prachtige toekomst voor de neurochirurgie in Rotterdam en wijde omgeving.

Grenzeloze dank

Tot slot wil ik mijn dank uitspreken aan het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en aan de Raad van Bestuur van Erasmus MC, voor het vertrouwen in mij gesteld.

Op de weg naar deze plaats hebben velen mij een duw in de goede richting gegeven. Een aantal daarvan wil ik met name noemen.

- Professor Guus van Alphen; mijn eerste schreden binnen het vak werden gezet in 1988 op jouw afdeling in het VU Medisch Centrum. Je bood mij de kans een voordracht te houden voor de neurochirurgische studieclub over pilocyttaire astrocytomen, waarschijnlijk is daar mijn interesse voor hersentumoren ontwaakt.
- Professor Jan Beks, jij selecteerde mij voor de opleiding tot neurochirurg in de Lenshoek kliniek te Groningen: ik leerde van je wat loyaliteit binnen een team inhoudt.
- Professor Jan Jakob Mooij, onder jouw leiding heb ik mijn opleiding beëindigd, maar belangrijker nog je was de promotor van mijn proefschrift. Je hebt onderzoek bijzonder gestimuleerd.
- Van de overige staf, verpleging en OK-assistenten van de Groningse neurochirurgische kliniek leerde ik het vak van dokter en neurochirurg.
- Jan Ploegmakers zal ik blijven bewonderen vanwege zijn onbegrensde educatieve geduld en zijn steun bij moeilijke beslissingen.
- Professor Peter Vandertop, ik poog inmiddels jouw efficiënte wijze van time-management te imiteren, maar dat is nog niet gelukt.
- De staf, verpleegkundigen, medewerkers en OK-instrumenterenden van VU medisch centrum wil ik danken voor de geweldige tijd die ik met hen heb mogen doorbrengen
- Winald Gerritsen, Victor van Beusechem en Jacques Grill: Van jullie leerde ik het onderzoeks laboratorium van binnen en van buiten kennen
- Martine Lamfers: Een betere samenwerking is niet mogelijk, dat komt waarschijnlijk omdat we beiden beseffen niet te zijn wat de ander is maar dit wel hadden gewild: Dokter en onderzoeker.

- De Rotterdamse collega's op de afdeling neurochirurgie dank ik voor hun steun toen ik als onbekende nieuweling hier kwam en zij mij opnamen in de groep.
- De verpleegkundigen, medewerkers van de afdeling, polikliniek, secretariaat en operatiekamers alsmede van het clusterbureau dank ik voor hun open en vriendelijke bejegening en het bieden van hulp bij het "vinden van de weg" hier in Rotterdam.
- Arjo Hoogwerf, Anja Onstenk, Ton Vogelzang, Erwin Willemse, Hanneke Larooij, Dianne Coule, Rutger Balvers en Mars van Leent bedank ik voor hun hulp bij het organiseren van deze dag.

Lieve familie, Adriaan, Maria en Florine, lieve Leontine:
Zonder jullie hulp en steun zou ik hier nu niet staan.

Ik wil U allen bijzonder bedanken voor uw komst en uw aandacht,
Ik heb gezegd.

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 97-8907790-65-38

